

THERAPEUTIC AGENT FOR TOXEMIA OF PREGNANCY

(JP07316072)

PURPOSE: To obtain a therapeutic agent for toxemia of pregnancy containing antithrombin III derived from human as an active ingredient, having \geq a prescribed unit per day as a dose, promoting normal growth of fetus, showing improved treating effect on hypertension, albuminuria and edema as main symptoms of toxemia of pregnancy.

CONSTITUTION: For example, this therapeutic agent for toxemia of pregnancy contains antithrombin III derived from human obtained by purifying human whole blood, plasma, serum or serum prepared by squeezing coagulated blood, negative to HBs antigen and anti-HIV antibody, having GTP of below twice a normal value, as an active ingredient. A dose of antithrombin III derived from human is $\geq 2,500$ units, preferably $\geq 3,000$ units per day.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

Priority Details : 1994JP-0109781 19940524

Inventor(s) : UCHIDA TAKESHI; KAJIWARA YAYOI

Patent Assignee : GREEN CROSS CORP

HOECHST JAPAN

Orig. Patent Assignee : (A) GREEN CROSS CORP:THE; HOECHST JAPAN LTD

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-316072

(43) 公開日 平成7年(1995)12月5日

(51) IntCl.⁶

A 6 1 K 38/55

識別記号

ADD

ACV

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 37/ 64

ADD

ACV

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平6-109781

(22) 出願日 平成6年(1994)5月24日

(71) 出願人 000137764

株式会社ミドリ十字

大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号

(71) 出願人 000113137

ヘキストジャパン株式会社

東京都港区赤坂8丁目10番16号

(72) 発明者 内田 武

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株

式会社ミドリ十字中央研究所内

(72) 発明者 梶原 弥生

神奈川県川崎市宮前区野川63

(74) 代理人 弁理士 高島 一

(54) 【発明の名称】 妊娠中毒症治療剤

(57) 【要約】

【構成】 ヒト由来アンチトロンビン-III (AT-III) を有効成分として含有し、AT-III の投与量が1日あたり少なくとも2500単位であることを特徴とする妊娠中毒症治療剤。

【効果】 AT-III を上記の投与量で投与することにより、妊娠中毒症に対して血圧降下、尿蛋白量の減少、浮腫の改善、AT-III 活性の増加、凝固亢進状態の補正などの改善効果が達成され、妊娠中毒症の主症状である高血圧、蛋白尿、浮腫に対して極めて高い治療効果が得られる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ヒト由来アンチトロンビン-III を有効成分として含有し、ヒト由来アンチトロンビン-III の投与量が 1 日あたり少なくとも 2500 単位であることを特徴とする妊娠中毒症治療剤。

【請求項 2】 ヒト由来アンチトロンビン-III の投与量が 1 日あたり少なくとも 3000 単位であることを特徴とする請求項 1 記載の妊娠中毒症治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ヒト由来アンチトロンビン-III（以下、単に AT-III という）を有効成分とする妊娠中毒症治療剤に関する。

【0002】

【従来技術・発明が解決しようとする課題】 AT-III は血漿中に存在する α_2 グロブリンに属する糖蛋白質の一種で、その分子量は 59,000~68,000 であり、血液凝固系のプロテアーゼ阻害活性を有し、トロンビンの凝固活性を強く阻害する。また、トロンビンに対する阻害作用のみならず、その他の凝固因子、例えば活性化 X 因子、活性化 IX 因子などに対する阻害作用をも有している。その他、プラスミンやトリプシンに対する阻害作用があることも報告されている。これらの阻害作用は、一般にヘパリンの共存下でより速やかに進行することが知られている。このような薬理作用を有する AT-III は、凝固異常亢進の補正、具体的には汎発性血管内凝固症候群（DIC）の治療を目的として用いられている。

【0003】 妊娠中の高血圧、蛋白尿、浮腫を主徴とする妊娠中毒症は、その成因に凝固線溶系の異常が関与するとの多くの報告がある。Mc Kay は、妊娠中毒症の病態を慢性 DIC の経過をたどる凝固亢進状態であるとする考えを示した。妊娠中毒症の発症または重篤化には凝固線溶異常が関与するとの考えから、妊娠中毒症の治療に AT-III を適用することが検討されている。これまでに、AT-III を 1 日量として 1,000~2,000 単位を 1 日 1 回、静注または点滴静注した例が報告されているが、AT-III の単独投与では十分な治療効果が得られなかった（診療と新薬、第 24 巻、第 1 号、189~201 頁（1987 年））。1 日量として AT-III 1,000 単位とヘパリン 10,000 単位とを併用投与することにより、AT-III の単独投与と比べて良好な治療効果が得られたとの報告がある（産婦人科・新生児血液、第 11 巻、第 2 号、107~114 頁（1987 年））。

【0004】 本発明は、より治療効果の高い妊娠中毒症治療剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、AT-III を 1 日

あたり少なくとも 2500 単位の投与量で投与することにより、従来の低用量投与と比較して顕著に優れた妊娠中毒症改善効果が達成され、且つ安全性の点でも問題のないことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】 即ち、本発明は AT-III を有効成分として含有し、AT-III の投与量が 1 日あたり少なくとも 2500 単位であることを特徴とする妊娠中毒症治療剤に関する。具体的には、1 回投与量の製剤中に少なくとも 2500 単位の AT-III を含有する妊娠中毒症治療剤に関する。

【0007】 本発明で使用される AT-III は、ヒト由来のもので、医薬として使用できる程度に精製されたものであれば特に制限されるものではなく、例えばヒトの全血、血漿、血清または凝固した血液から圧搾された血清等から精製することができる。使用される血液としては、特に HBs 抗原、抗 HIV 抗体に陰性であり、GTP が正常値の 2 倍以下であるものが好ましい。

【0008】 AT-III を調製するための出発原料としては、例えば血漿のコーン分画法における画分 IV-1、画分 IV、上清 I または上清 II+III が使用される。AT-III の精製法としては、例えば特開昭 48-35017 号明細書、特公昭 59-7693 号明細書に開示の方法等が例示される。また、AT-III は細胞培養法（例えば、特表昭 57-500768 号公報参照）、遺伝子工学法（例えば、特開昭 58-162529 号公報参照）などにより調製されるものであってもよい。また、市販の AT-III 製剤（例えば商品名：ノイアート／（株）ミドリ十字、商品名：アンスロビン P／ヘキストジャパン（株）等）を用いることもできる。

【0009】 本発明において妊娠中毒症とは、妊娠中に高血圧、蛋白尿、浮腫のひとつもしくは 2 つ以上の症状がみられるものをいい、分娩後も同様の症状が認められる妊娠中毒後遺症もこれに含まれる。

【0010】 本発明の妊娠中毒症治療剤は、妊娠中毒症に対して血圧降下、尿蛋白量の減少、浮腫の改善、AT-III 活性の増加、凝固亢進状態の補正などの改善効果を有し、妊娠中毒症の主症状である高血圧、蛋白尿、浮腫に対して極めて高い治療効果を示す。更に母体の中毒症状を改善する結果、胎児の正常な発育を促進する効果を有する。

【0011】 本発明の妊娠中毒症治療剤は、本発明の目的に反しない限り通常医薬品に用いられる薬理的に許容される添加剤（例えば、担体、賦形剤、希釈剤等）、安定化剤または製薬上必要な成分を配合していてもよい。安定化剤としては、マンニトール、ソルビトール、サッカロースなどの糖類、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸などの有機酸またはその塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩）、グリシンなどのアミノ酸、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル

3.

ルなどの界面活性剤などが挙げられる。

【0012】本発明製剤は、AT-III と上記成分とを適宜混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、注射剤等の態様に調製されて、経口的または非経口的に投与される。好ましくは、静脈投与の態様である。本製剤は、特にAT-III を薬理的に許容される添加剤とともに凍結乾燥品として調製しておき、用時溶解して使用する態様の製剤とすることが好ましい。かかる製剤は、使用時に注射用蒸留水や滅菌精製水等によって約1

100 AT-III 単位/ml 溶液として、より好ましくは生理的に等張な塩濃度および生理的に好ましいpH値 (pH6~8) に調整される。

【0013】本発明の妊娠中毒症治療剤は、AT-III の投与量が1日あたり少なくとも2500単位であることを特徴とする。投与経路は静脈投与 (静注または点滴静注) が好ましい。安全性の点から投与量の上限は6000単位/日とすることが好ましい。好ましくは少なくとも2500単位/日、4500単位/日以下、より好ましくは少なくとも3000単位/日、4000単位/日以下を1日1~数回に分けて、好ましくは1日1回投与する。本明細書において、AT-III の力価は、1単位が正常人血漿1ml中に含まれるAT-III 量に相当する。

【0014】

【実験例・実施例】以下、本発明を詳細に説明するため*

GIスコア

点 数	0	1	2	3
浮 腫	無	脛 骨	全 身	—
尿蛋白(mg/dl)	< 50	50~199	200~499	≥500
収縮期血圧(mmHg)	<140	140~159	160~179	≥180
拡張期血圧(mmHg)	< 90	90~ 99	100~109	≥110

【0017】AT-III 投与開始前 (3日以内) および投与終了後 (7日以内) の観察、測定結果に基づいて治療効果を比較した。母体所見の結果を図1~図5に示す。図1は浮腫の改善度を示し、図2は尿蛋白量の改善度を示し、図3は収縮期血圧の改善度を示し、図4は拡張期血圧の改善度を示し、図5はGIスコアの改善度を示す。図1の浮腫の程度は、無:1点、脛骨:2点、全身:3点として点数をつけた。AT-III 3000単位/日投与群では、浮腫、蛋白尿、高血圧のすべての症状において有意な改善効果がみられた。妊娠中毒症の指標

50

4

*実験例および実施例を挙げるが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0015】実験例1

妊娠週数24~36週でGIスコア6点以上の純粋重症妊娠中毒症患者を対象とした。無作為割付けにより、AT-III 製剤 (商品名:アンスロビンP/ヘキストジャパン (株)) 投与群を500、1500および3000単位/日投与群に分け、群間比較を行った (500単位/日群 29例、1500単位/日群 37例、および3000単位/日群 33例)。全群とも安静・食事療法を基礎治療として実施した。AT-III 製剤は静注投与した。試験期間は、投与期間を7日間、後観察期間を7日間、計14日間とした。観察項目は、母体所見として浮腫の程度、尿蛋白量、収縮期血圧および拡張期血圧を測定した。各項目について表1に従って点数をつけ、その総点数をGIスコアとする。凝血学的検査として、AT-III 活性およびTAT (トロンビン-A T-III) 複合体濃度を測定した。AT-III 活性の低下は妊娠中毒症の重篤度の指標となる。TAT複合体は凝固系亢進の結果により血中に出現するため、凝固系異常の指標となる。胎児所見として、超音波計測により胎児の大横径 (BPD) および推定体重を求めた。

【0016】

【表1】

であるGIスコアは、3000単位/日投与群では8.00から5.39に、2以上のスコアの改善が認められ、低用量投与群 (500単位/日および1500単位/日) と比較して極めて高い治療効果が得られた。胎児所見の結果を図6および図7に示す。図6は胎児BPD増加速度を示し、図7は胎児推定体重増加速度を示す。胎児BPD増加速度、胎児推定体重増加速度ともにAT-III 3000単位/日投与群が最も高く、胎児の発育についても著明な改善効果が認められた。凝血学的検査の結果を図8および図9に示す。図8はAT-III 活性

5.

の変化を示し、図9はTAT複合体濃度の変化を示す。
3000単位/日投与群で有意なAT-III活性の増加作用およびTAT複合体の低下作用が認められた。これらの結果は、凝固系異常の改善効果を示すものである。安全性については、3000単位/日投与群に徐脈、頭痛が1例観察されたが自然消失し、問題となる副作用は認められなかった。

【0018】実験例2

急性毒性(LD₅₀)はマウス、ラットの雌雄による差はなく、静脈内投与、経口投与とも15000単位/kg体重以上、皮下投与では20000単位/kg体重以上であった。また、サル(雄)では静脈内投与で6000単位/kg体重以上であった。

【0019】実施例1

コーンの冷アルコール分画法で得られた固分IV-1のペースト10kgを生理食塩水100リットルに懸濁し、硫酸バリウムを5(w/v)%になるように加え、室温で30分間攪拌し、微量に存在するプロトロンビンを硫酸バリウムに吸着させて除去した。この上清液をpH6.5に調整し、ポリエチレングリコール#4000を13(w/v)%になるように加え、生じた沈澱を遠心分離して除き、さらにポリエチレングリコール#4000を30(w/v)%になるように加え、さらに生じた沈澱を遠心分離して回収した。この沈澱を冷生理食塩水約20リットルに溶解し、予め生理食塩水で調製されたヘパリンセファロースを充填したカラムへ注入し、AT-IIIをカラムに吸着させた。このカラムを0.4Mの塩化ナトリウム溶液で洗浄して不純蛋白を除いたのち、2.0Mの塩化ナトリウム溶液をカラムに流して溶出してくる部分を回収した。このAT-IIIの水溶液にクエン酸ナトリウムを0.6Mの濃度に加え、pH7.8に調整した後60℃で10時間の加熱処理を施し、続いて0.9%塩化ナトリウム溶液に対し1夜透析を行いつつ濃縮してAT-IIIの1(w/v)%水溶液を得、必要に応じて濾過または遠心分離を行って透明な液とした。このAT-IIIの1(w/v)%水溶液にマンニトール2(w/v)%とクエン酸ナトリウム0.2(w/v)%を加え、塩化ナトリウムが0.5%になるように少量の冷蒸溜水で希釈し、1Nの水酸化ナトリウムでpH7.6に調整した後、滅菌したミリポアフィルターで除

6

菌濾過し、500単位ずつ分注し、凍結乾燥を行って乾燥製剤とした。

【0020】実施例2

1バイアル中、

AT-III	500単位
マンニトール	200mg
塩化ナトリウム	50mg
クエン酸ナトリウム	52mg

よりなる凍結乾燥品6バイアルを用時、注射用蒸溜水に溶解して、静注用製剤とした。

【0021】

【発明の効果】本発明の妊娠中毒症治療剤は、AT-IIIの投与量が1日あたり少なくとも2500単位であることを特徴とする。AT-IIIを当該投与量で投与することにより、妊娠中毒症に対して血圧降下、尿蛋白量の減少、浮腫の改善、AT-III活性の増加、凝固亢進状態の補正などの改善効果が達成され、妊娠中毒症の主症状である高血圧、蛋白尿、浮腫に対して極めて高い治療効果が得られる。また母体の中毒症状を改善する結果、胎児の正常な発育を促進する効果を有する。

【図面の簡単な説明】

【図1】実験例1における浮腫の改善度を示すグラフである。

【図2】実験例1における尿蛋白量の改善度を示すグラフである。

【図3】実験例1における収縮期血圧の改善度を示すグラフである。

【図4】実験例1における拡張期血圧の改善度を示すグラフである。

【図5】実験例1におけるGIスコアの改善度を示すグラフである。

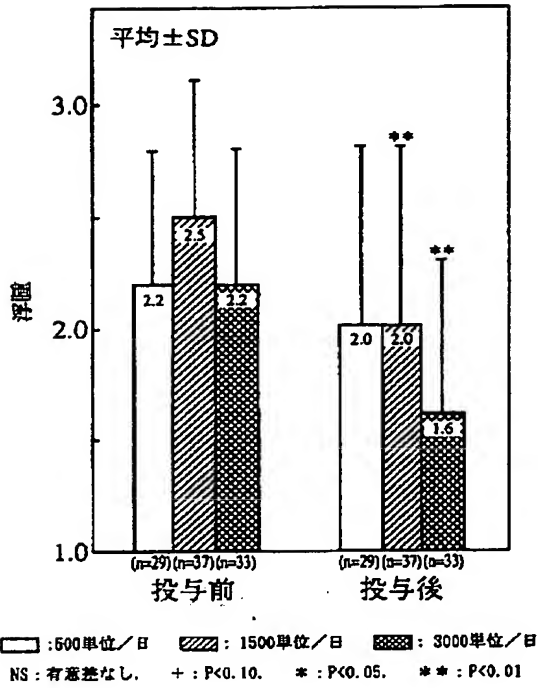
【図6】実験例1における胎児BPD増加速度を示すグラフである。

【図7】実験例1における胎児推定体重増加速度を示すグラフである。

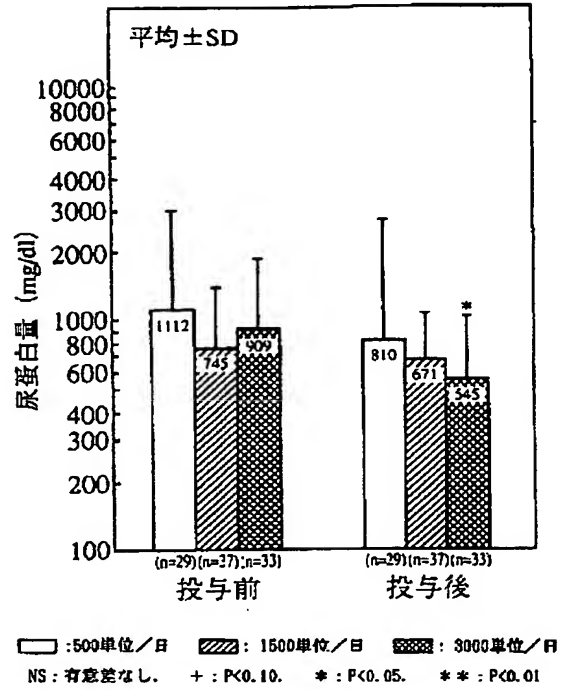
【図8】実験例1におけるAT-III活性の変化を示すグラフである。

【図9】実験例1におけるTAT複合体濃度の変化を示すグラフである。

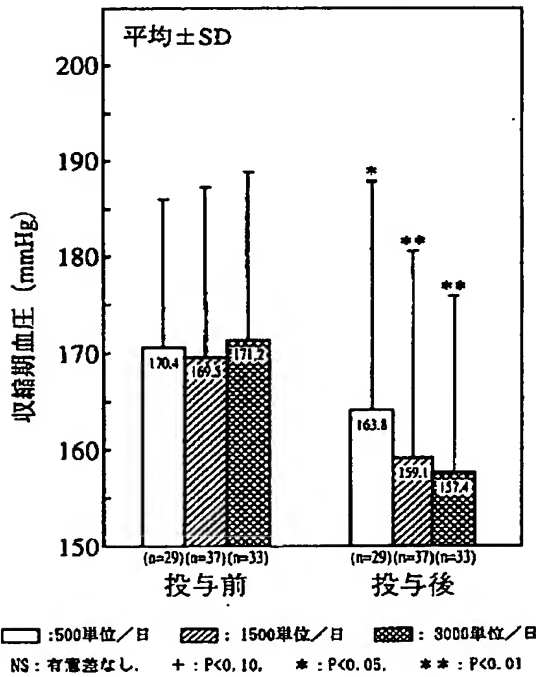
【図1】



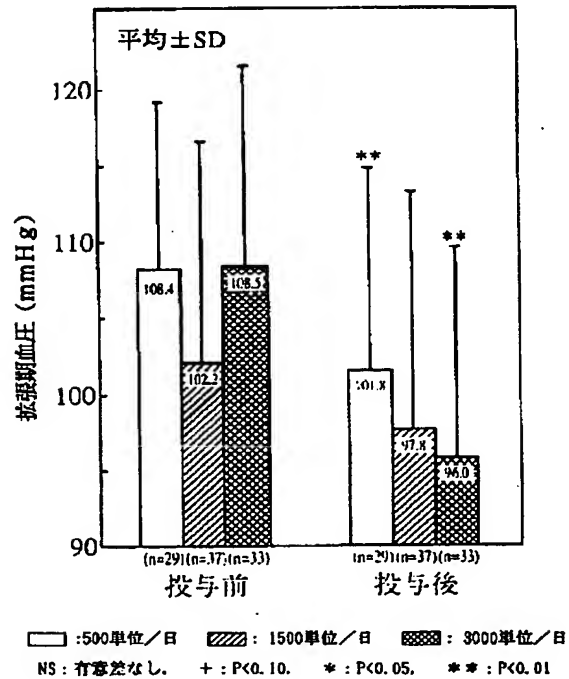
【図2】



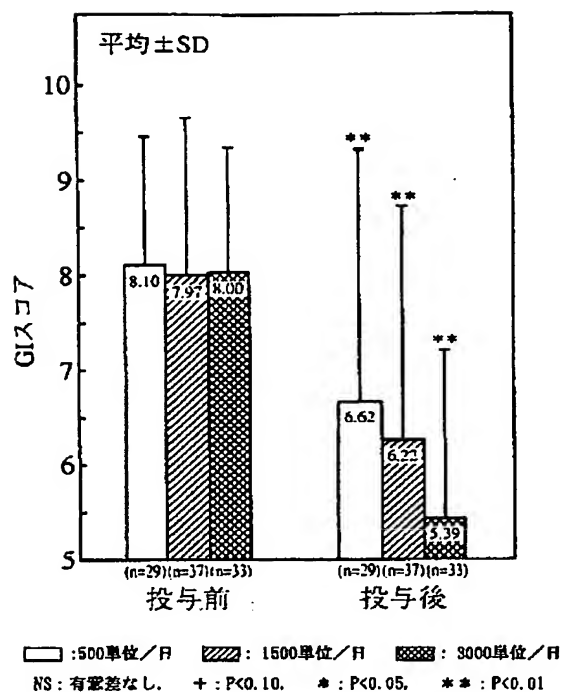
【図3】



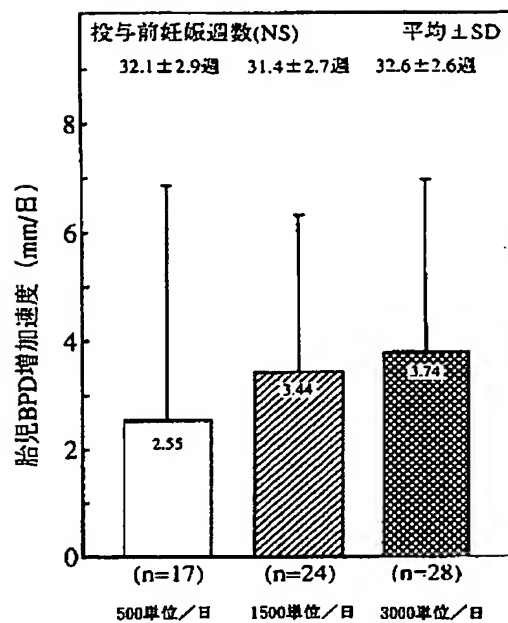
【図4】



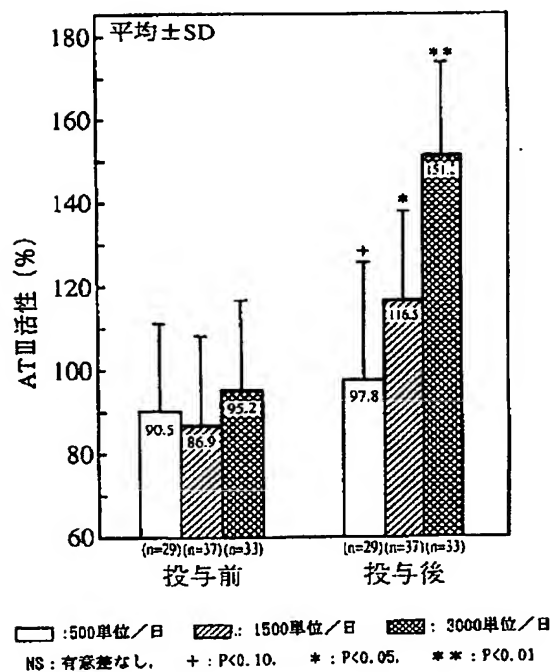
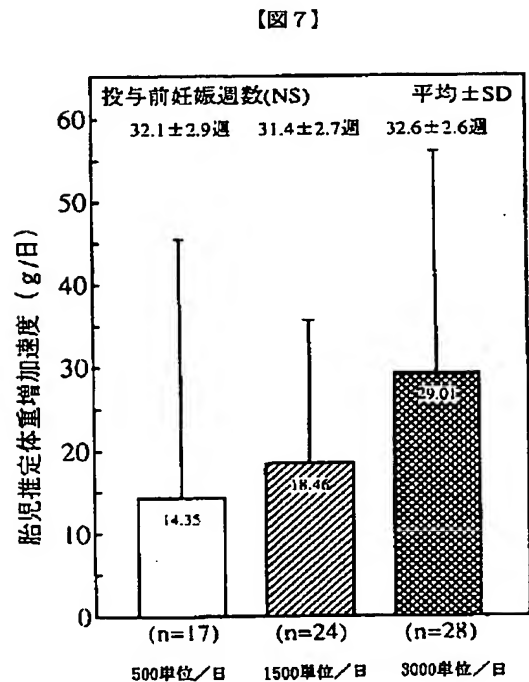
【図5】



【図6】



【図8】



【図9】

